**II类特殊控制指导性文件：因子V Leiden DNA突变检测系统-行业和FDA工作人员指南**

**文件发布日期：2004年3月16日**

有关本指南的问题，请联系Yun-Fu Hu，电话：301-796-6170，电子邮箱：yun-fu.hu@fda.hhs.gov

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | CDRH logo | **美国卫生与公众服务部**  **食品药品监督管理局**  **器械与放射健康中心**  **免疫学和血液学器械部**  **体外诊断器械评价和安全办公室** |   **前言**  **公共评论：**  贵公司可以随时提交书面评论和建议至食品药品监督管理局，文档管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。此外，电子评论请提交至Regulations.gov。所有评论应注明案卷编号，该编号位于宣布提供指南的联邦公报通告中。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。  **其他副本**  其他副本可从互联网获得。[贵公司还可以发送电子邮件请求至todsmica@fda.hhs.gov](mailto:您还可以发送电子邮件请求至todsmica@fda.hhs.gov)以接受本指南的电子副本或发送传真请求到301-827-8149以接受硬拷贝。请使用文件编号（1236）来标识贵公司所要求获得的指南。  **目录**  1.引言 2. 背景 3.简化510（k）提交资料的内容与格式 4. 范围 5. 健康风险 6. 性能特性  A. 试验或器械的预期用途或适应症 B.分析前因素 C.分析因素  7. 方法比较 8. 标签  **行业和FDA工作人员指南**  **II类特别控制指导性文件：因子V Leiden DNA突变检测系统**  **1. 引言**  本指南作为特殊控制指南而编制，以支持将因子V Leiden（FVL）DNA突变检测系统分类为II类（特殊控制）。本文件不涉及III类（高风险）遗传试验的提交资料，尽管本文所述的许多分析原则可能适用于这些提交资料。FVL突变的遗传试验是可能由不同的试剂和工具组成的器械（具体取决于器械的最终配置），其可以包括聚合酶链反应（PCR）引物、杂交基质、热循环仪、成像仪和软件包。这些器械旨在帮助对具有疑似血栓形成倾向的个体进行诊断。本文件不涉及适用于单独诊断目的、产前筛选或人群的大规模筛选的试验。  本指南与联邦公报通告一起发布以宣布因子V Leiden突变检测系统的分类。在对器械进行分类的最终规则生效之后，任何为因子V Leiden突变检测系统提交510（k）上市前通告的公司都需要处理本特殊控制指导性文件中涉及的问题。但是，该公司只需表明，其器械符合本指南的建议，或以某种其他方式提供安全性和有效性的同等保证。  该公司必须证明，其器械已通过满足本指南的建议或通过提供等同的安全性和有效性保证的其他方法解决了本指南中确定的安全性和有效性问题。  **最小负担法**  本指导性文件中确定的问题代表我们认为在贵公司的器械可上市之前需要解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑了相关法定标准以便于本审查机构做出决定。我们还考虑了贵公司尝试遵守本指南并解决我们确定的问题时可能产生的负担。我们认为，我们已采用了最小负担法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有负担更小的方式可以用于解决这些问题，则贵公司应遵循文件“解决最小负担问题的建议方法”中概述的程序。  **2.背景**  FDA认为，当与一般控制组合时，特殊控制将足以对因子V Leiden DNA突变检测系统的安全性和有效性提供合理保证。拟上市此类器械的制造商应（1）遵守联邦食品，药品和化妆品法案（法案）的一般控制，包括21 CFR 807子部分E中所述的上市前通告要求，（2）处理本指南中确定的与因子V Leiden DNA突变检测系统相关的特定健康风险，以及（3）在上市该器械之前从FDA获得实质等同性测定。    本指导性文件确定了因子V Leiden DNA突变检测系统的分类规则和产品代码。（请参见第4节 - 范围）。此外，本指导性文件的其他部分列出了FDA确定的健康风险，并对如果制造商遵守并结合一般控制措施通常可解决与这些测定相关的风险并使上市前通告[510 （k）]审查和许可及时进行的措施进行了说明。本文件补充有关上市前通告提交资料的具体内容要求的其他FDA文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和其他有关本主题的FDA文件，如**上市前通告 510（k）**。  根据“**新版510（k）范式 - 在上市前通告中证明实质等同性的替代方法；最终指南1**”，制造商可以提交传统510（k）或可以选择提交简化510（k）或特殊510（k）。FDA认为，简化510（k）提供了用于证明新器械的实质等同性的且负担最小的手段，特别是在FDA已发布某一指导性文件后。考虑修改其自己已许可器械的制造商可以通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。  **3.简化510（k）提交资料的内容和格式**  简化510（k）提交资料必须含有21 CFR 807.87中确定的所需成分，包括用于描述器械、其预期用途及其使用说明的器械建议标签（21 CFR 807.87（e））。在简化510（k）中，FDA可以将总结报告的内容视为21 CFR 807.87（f）或（g）所指的适当支持性数据；因此，我们建议贵公司提供总结报告。该报告应说明在器械开发和试验过程中如何使用该指导性文件，并应简要说明所使用的方法或试验，以及应用于解决本文件中确定的风险的试验数据总结或对验收标准的说明，以及贵公司的器械特有的任何其他风险。本节就用于满足807.87中的一些要求的信息以及我们建议贵公司在简化510（k）中提供的其他一些项目提供建议。  **封面**  封面应明显将提交资料标注为简化510（k），并引用本指导性文件的标题。  **建议标签**  建议标签应足以说明器械、其预期用途及其使用说明。（有关用于本指导性文件涵盖的器械类型的标签中应包含的具体信息，请参阅第8节。）  **总结报告**  我们建议总结报告应包含：   * 器械及其预期用途说明。我们建议说明应包括对性能规格的完整讨论，以及详细标记的器械图纸（如果适用）。贵公司还应提交“适应症”附件。 * 器械设计要求说明。 * 确定用于评估风险概况的风险分析方法，以及具体器械的设计和此分析的结果。（有关使用本器械的健康风险，请参阅第5节。） * 讨论解决本指导性文件中确定的风险的器械特性以及贵公司的风险分析中确定的任何其他风险。 * 贵公司已用于或打算用于解决本指导性文件第6节和第7节中确定的每个性能方面的试验方法的简要说明。如果贵公司遵循所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法而不是对其进行说明。如果贵公司修改了所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法，但应提供足够的信息来说明修改的性质和原因。对于每个试验，贵公司可以（1）以清晰简洁的形式简要介绍试验结果，例如表格，或（2）说明贵公司将应用于试验结果的验收标准。3（请参阅21 CFR 820.30，子部分C -质量系统法规的设计控制。） * 如果器械设计或试验的任何部分依赖于公认标准，则应包含：（1）一项声明，即在产品上市前进行试验并满足规定的验收标准，或（2）符合标准的声明。请注意，试验必须在提交符合公认标准的声明之前完成。4（21 USC 514（c）（1）（B），21 USC 360d（c）（1）（B））。有关更多信息，参考FDA指南，**实质等同性测定标准的使用；行业和FDA最终指南**。   如果我们不清楚贵公司如何解决FDA所确定的风险或通过贵公司的风险分析确定的其他风险，我们可能会要求贵公司提供有关器械性能特征方面的其他信息。如果我们需要使用其来评估贵公司的验收标准是否充分，我们也可能会要求贵公司提供其他信息。（根据21 CFR 807.87（l）），我们可能会要求提供任何必要的补充资料，以完成与实质等同性相关的测定）。  作为提交简化510（k）的替代方案，贵公司可以提交传统510（k），其中，其提供了21 CFR 807.87中所需的以及在本指南中所述的所有信息和数据。传统510（k）应涵盖贵公司的所有方法、数据、验收标准和结论。考虑修改其自己已许可器械的制造商应提交特殊510（k）。  **4.范围**  本文件的范围仅限于21 CFR 864.7280（产品代码：NPQ）中所述的以下器械。  21 CFR 864.7280 - 因子V Leiden DNA突变检测系统。因子V Leiden突变检测系统是由不同试剂和工具组成的器械，其中包括聚合酶链反应（PCR）引物、杂交基质、热循环仪、成像仪和软件包。因子V Leiden突变的检测旨在帮助对具有疑似血栓形成倾向的患者进行诊断。  **5.健康风险**  据研究者了解，当使用试验以辅助诊断时，其对患者健康没有已知的直接风险。然而，试验未按预期执行或结果解释中的错误可能使对具有凝血的患者的医疗管理不当。假阴性解释可导致患者管理不善、未来血栓事件的风险增加。假阳性结果可能导致的治疗不当并改变当前和未来药物选择和治疗。  在下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的使用FVL试验相关的健康风险。本指导性文件中给出了建议用于缓解已确定风险的措施，如下表所示。我们建议贵公司在提交上市前通告之前进行风险分析，以确定贵公司器械所特有的其他任何风险。上市前通告应说明风险分析方法。如果贵公司选择使用替代方法来解决本文件中确定的风险，或已发现本文件未涵盖的风险，贵公司应提供足够的详细信息以支持贵公司用于解决该风险的方法。   |  |  | | --- | --- | | **已确定风险** | **建议缓解措施** | | 医疗管理不当 | 第6、7和8节 | | 误诊，治疗以及药物选择和给药不当 | 第6、7和8节 |   **6.性能特性**  FVL突变的遗传试验已具有多年执行历史，但主要限于内部开发的检测。新的技术发展和对遗传试验的需求的增加使得对可检测FVL突变和相关疾病特异性多态性的器械的上市需求不断增加。本指导性文件为正准备在州际商业市场上上市试验的制造商提出建议，而不考虑用于检测突变或多态性的技术（请参见第7节）。  以下是我们认为在为一个含有设计用于检测FVL突变的技术的器械准备提交资料时应该讨论的领域。  **A.试验或器械的预期用途和适应症**  预期用途应该指明试验旨在对什么进行测量、为什么对其进行测量并且应该酌情指定试验的目标人群。在这种情况下，预期用途应明确规定FVL突变。可适当参考专业团体的建议。  一些试验可能有多种预期用途。FDA建议为每种需要特定和单独的支持性研究地预期用途单独提出申请。贵公司应该咨询FDA中的适当的审查部门，以获得有关提交具有多种用途的试验的建议。  **B.分析前因素**  考虑分析前因素对于高质量的遗传试验来说至关重要。拟提供试剂以用于提取和制备用于试验的DNA的制造商应对分析过程中的每个步骤进行确认以获得其对产品的复现性、鲁棒性和稳定性的影响。不想在其工具盒中提供这些试剂的制造商应提供用于评估测定输入DNA质量和其他所需试剂质量的规格，以便用户可以选择合适的试剂。提交资料中应提供对规格的说明。  须考虑的其他分析前因素是DNA（血液、PBMC、颊拭子等）的来源、在可接受的质量水平确认其对提出适用性（例如，肝素保存与EDTA保存的血液，存储与新鲜样本），以及确认样本和提取产品的可接受的存储条件和稳定性。  **C.分析因素**  **样本**  贵公司应该进行分析研究，以证明该器械可以检测到其声称可检测到的突变，且当突变不存在时，不会检测到任何突变。用于进行分析研究的样本类型应包括患者样本，以显示当对患者进行测试并且整个过程受到控制时，该器械的性能将与所声明的一致。FDA承认，在某些情况下，FVL突变可能不会以足够高的比例存在于采样人群中，以确保试验结果的显著性。在这些情况下，除了前瞻性患者样本之外，贵公司还可以使用归档和/或回顾性样本，以扩大可用突变的数量和比例。在某些情况下，贵公司可以使用“人造”样本，其中，含有突变的DNA已被添加至模拟天然样本中可见的水平。贵公司应该选择样本编号，以达到所要求的统计置信度，即试验按预期执行。对于所有样本，贵公司应该提供原料、提取方法、浓度和纯度。杂合和纯合突变体样本均可接受；如果将染色体计数作为度量标准，纯合样本可能会降低试验所需的样本总数。  **突变**  已知的FVL突变是G1691A。已知A1692C、G1689A和A1696G中存在其他罕见V因子突变。我们建议贵公司评估罕见因子V突变的可能性，以提供假性FVL结果，并将其报告为限制（如果适用）。  **试验方法**  FDA建议贵公司详细说明将用于检测突变的方法。如果提供样本提取矩阵，贵公司还应该对此方法进行说明。非标准设备或方法的插图或相片可有助于了解新型方法。  **对照和校准物**  FVL分子突变试验应包括阳性和阴性对照。对于不同的技术，这些对照可能不同，但用户应该能够确定关键反应是否正确进行，且未出现污染或交叉杂交。对照应该近似样本DNA浓度，以使系统充分运行。  我们建议贵公司对系统进行校准以帮助生成和解释结果。根据所选择的技术，对于正确使用试验，校准可能为关键因素或非关键因素。  **分析灵敏度**  贵公司应该确认试验的分析灵敏度，即输入核酸的最小量是多少，并且近似生成该最小输入所需的样本量。如果测定具有上限或饱和度、限制，贵公司还应在标签中确认并进行说明。  **干扰**  贵公司应该根据系统的任何输入评估FVL突变检测中的干扰。一些常见的已知干扰可能来自提取技术、原始样本基质、Mg2 +浓度过量或不足等。贵公司应该研究其他潜在的干扰，并在必要时对其进行说明。  **复现性/鲁棒性**  FDA建议制造商充分检查其器械的复现性和鲁棒性。NCCLS EP-5A说明了可接受的复现性试验计划。FDA还建议使用具有不同分子经验的3个或3个以上的站点来测试突变组和野生型序列的复现性，其中，应使用贵公司将在最终器械标签中说明的程序进行测试。如果试验工具盒中未提供提取试剂，每个站点应使用并确认其自身的提取程序，并证明所得的输入材料（如DNA）符合制造商提供的规格。优选情况下，贵公司应提供多个操作员、多个产品批次和工具，如果这些是该器械的一部分，以充分测试该系统的预期性能。如果培训对于用户在上市后正确执行试验来说极为必要，贵公司应该提供有关操作员培训的信息。如果预期用户无需进行此接受类培训，则贵公司不应在试验站点提供额外的培训（包装说明书除外）。  **仪器**  应根据“FDA审查员和行业指南：*有关医疗器械包含的软件上市前提交的内容的指南*”文件分析特定于和专用于器械的仪器。贵公司应该提供指定仪器的仪器手册的副本。如果使用了通用仪器，则应在标签中提供须使用的所需工具的规格。  ***临床试验***  *对于FVL突变和多态性，通常无需进行临床试验以确定临床有效性和有效性。贵公司应该在分析试验中尽可能多地使用临床样本，以证明可以从临床资料中获得正确结果。因为突变普遍存在，且存在支持突变和多态性试验的临床有效性的高质量临床文献和专业团体建议，这些可以替代前瞻性临床研究，但条件是在本文中存在与公认参考方法的相关性。贵公司应该简要概述这些材料，并在提交资料中向本审查机构提供参考。如果进行了临床试验，贵公司应该前瞻性地选择患者，以便最大化所检测到的突变数量，例如来自具有血栓形成的患者等。贵公司应该说明入选和排除标准，且这些标准应符合预期使用人群。*  ***报告***  *FDA建议向审查机构提供将提供给订购人员的试验报告的示例。报告应与遗传学专业团体的现行建议保持一致，并应包含适当的解释指南以供订购医师/辅导员使用。FDA建议将FVL突变报告为“存在”或“不存在”，而不是“正常”，“野生型”或“突变体”。*    ***7.方法比较***  *可用于检测FVL突变的技术的丰富性提高了测定间可因方法、工具和样本来源而存在显著差异的可能性，并使直接可比性难以评估。为了方便产品审查，贵公司应考虑将新测定与参考方法或“黄金标准”进行比较，例如双向DNA测序以定义性能。我们建议贵公司确认并记录所使用的参考方法的准确性（例如，正确序列调用百分比或“阶段性评分”）。然后，贵公司可以声明贵公司器械的灵敏度和特异性。我们建议贵公司说明所有试验样本的入选和排除标准。可选择是否将新器械的性能与先前已许可器械进行实际比较。但是，如果贵公司希望在新产品标签中加入此比较，贵公司还应该在提交资料中提供对该研究的说明。贵公司可以为比较研究执行差异解析，但是除非将解析程序应用于所有样本，贵公司应为所有性能计算值使用原始未解析结果，以避免产生偏差。*  ***8.标签***  *上市前通告应提供足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在协助贵公司准备符合21 CFR 807.87（e）和最终标签要求的拟定标签。*  ***使用说明***  *贵公司应提供清晰简明的说明，以描述特定该器械的技术特性以及该器械如何用于患者。说明应鼓励旨在使用户熟悉器械功能，以及如何以安全有效的方式进行使用的地方/机构培训计划。结合核酸扩增的器械应在标签中提供工作流程建议。*  ***质量控制***  *我们建议贵公司在标签中提供对质量控制建议的说明。*  ***解释注意事项***  *我们建议贵公司解决贵公司测定的限制并在标签中进行声明，例如：*   * *如果因子V基因中存在罕见突变，则可能导致FVL的假阳性报告。* * *本试验不应单独用于诊断血栓形成倾向。建议在遗传试验的同时进行活化蛋白C（APC）试验。*   ***稳定性***  *我们建议贵公司对贵公司试剂与推荐样本以及DNA输入的稳定性进行评估。*  ***性能***  *贵公司应以2 X 2表格提供与公认的参考方法或黄金标准相比的器械性能、灵敏度和特异性百分比或其他说明性示例。贵公司应该计算所有试验样本的灵敏度和特异性。就报告性能特性而言，如果测定失败，（例如，无法对样本进行测序），则应被视为不一致。*    *1新版510（k）范式。*  *2 有关推荐格式，请参考适应症表格（PDF文件大小：1.03MB）。*  *3 如果FDA根据验收标准进行了实质等同性测定，则在引入州际贸易之前，应对主题器械进行测试且其应显示其已符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，并因此与已许可的510（k）中所述的器械不同，FDA建议提交人应使用与用于评估对合法销售器械的修改相同的标准（21 CFR 807.81（a） （3））来确定成品器械是否需要获得新的510（k）许可。*  *4请参见符合公认标准声明的所需成分（所有上市前通告[510（K）]提交资料的筛选清单）。*  *5 尽管510（k）许可不要求提供最终标签，但在将体外诊断器械引入州际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR 809.10的要求。* |